

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007922 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07618

(DE). WEBER, Karl [DE/DE]; Ingoldinger Weg 19,
88456 Grodt/Ingoldingen (DE). KOHLRAUSCH, Anja
[DE/DE]; Fünf Linden 31, 88400 BIBERACH (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juli 2002 (09.07.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 34 377.9 14. Juli 2001 (14.07.2001) DE
102 06 241.2 15. Februar 2002 (15.02.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

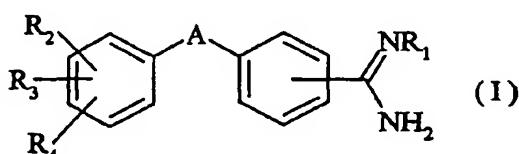
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BOCK, Thomas
[DE/DE]; Hermann-Volz-Strasse 67, 88400 BIBER-
AACH/RÍSS (DE). BECKER, Robert [DE/DE]; Stresemannstrasse 40, 88400 BIBERACH/RÍSS (DE). SAUER,
Achim [DE/DE]; Blütenweg 30, 88214 RAVENSBURG-TORKENWEILER (DE). ROSCHER, Rene
[DE/DE]; Mainaustrasse 96, 78464 KONSTANZ (DE). ROTH, Ulrich [DE/DE]; Kastanienweg 31/1, 88400
BIBERACH (DE). MOLL, Siglinde [DE/DE]; Auhaldenstrasse 14, 88437 ÄPFINGEN GDE. MASCHHEIM

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING AN LTB4 ANTAGONIST

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELFORMULIERUNG ENTHALTEND EINEN LTB4 ANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to a novel pharmaceutical formulation containing an LTB4 antagonist of formula (I), wherein A, R1, R2, R3 and R4 have the designation cited in claim 1. The invention also relates to the use of said formulation as a pharmaceutical.

WO 03/007922 A2

deutung aufweisen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB4 Antagonisten der Formel I wovon A, R1, R2, R3 und R4 die in Anspruch 1 angegebene Be-

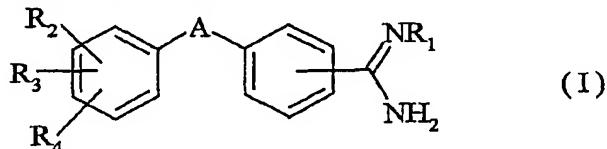
Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB₄ Antagonisten

Die Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB₄ Antagonisten, welcher eine Benzamidingeruppe aufweist, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

- LTB₄ Antagonisten, welche eine Benzamidingeruppe aufweisen, sind Verbindungen mit pharmakologisch wertvollen Eigenschaften. LTB₄ Antagonisten können beispielsweise bei der Behandlung von Arthritis, Asthma, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Alzheimer Krankheit, Schock, Reperfusions Schäden /Ischaemie, Cystischer Fibrose, Atherosklerose und Multipler Sklerose einen hohen therapeutischen Nutzen entfalten.
- 15 Solche Verbindungen sind bekannt z.B. aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 93/16036, WO 94/11341, WO 96/02497, WO 97/21670, WO 98/11062, WO 98/11119, WO 01/25186 und PCT/EP01/00262 .

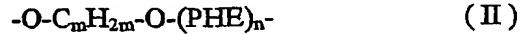
Diese Verbindungen weisen die chemische Struktur der Formel I auf:



20

wobei

A eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin

25

m eine ganze Zahl von 2 bis 6, vorzugsweise 2 bis 5 ist,

n 0 oder 1 ist,

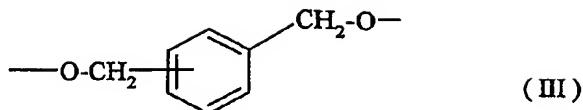
PHE für eine gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁-C₆ Alkylgruppen substituierte 1,4-Phenylengruppe, vorzugsweise eine durch in *ortho*-Position zum Sauerstoff verknüpfte C₂-C₄ Alkylgruppe substituierte 1,4-

30

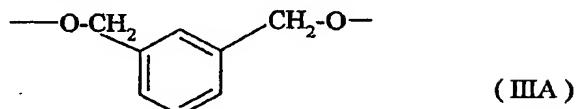
Phenylengruppe steht;

oder

A eine Gruppe der Formel



vorzugsweise der Formel



5

bedeutet,

- R₁ H, OH, CN, COR₁₀, oder CHO, vorzugsweise H oder COOR₁₀ bedeutet;
- R₂ H, Br, Cl, F, CF₃, CHF₂, OH, HSO₃-O-, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₅-C₇-Cycloalkyl, CONR₈R₉, Aryl, O-Aryl, CH₂-Aryl, CR₅R₆-Aryl, oder C(CH₃)₂-R₇, vorzugsweise OH, HSO₃-O-, CONR₈R₉ oder CR₅R₆-Aryl bedeutet,
- R₃ H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, OH, Cl oder F, vorzugsweise H oder C₁-C₃-Alkoxy bedeutet,
- R₄ H oder C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise H bedeutet;
- R₅ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH, COOH oder COO(C₁-C₄-Alkyl), vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl bedeutet;
- R₆ H, C₁-C₄-Alkyl oder CF₃, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl bedeutet;
- R₇ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄-Alkyl), CONR₈R₉ oder CH₂NR₈R₉ bedeutet;
- R₈ H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆-alkyl), COR₁₀, COOR₁₀, CHO, CONH₂, CONHR₁₀, SO₂-(C₁-C₆-alkyl), SO₂-Phenyl, wobei die Phenyl Gruppe ein- oder zweifach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH und/oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein kann, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Isopropyl bedeutet;
- R₉ H oder C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise H oder C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Isopropyl bedeutet; oder
- R₈ und R₉ zusammengenommen eine C₄-C₆-Alkylene Gruppe bedeuten;
- R₁₀ C₁-C₆-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaryl-(C₁-C₆-alkyl), vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl bedeutet

wobei die in den Resten R₂ und R₁₀ aufgeführten Arylgruppen für Phenyl oder Naphthyl stehen, die Heteroaryl Gruppen für Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Furanyl, Thienyl, Pyridin oder Pyrimidin stehen und jeweils ein- oder mehrfach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH, HSO₃-O- oder C₁-C₄-Alkoxy, vorzugsweise durch OH oder HSO₃-O- substituiert sein können.

- Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine oral applizierbare pharmazeutische Formulierung bereitzustellen, die einen Wirkstoff der Formel I relativ rasch und vollständig freisetzt und somit zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffs führt. Es ist ferner
- 10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Formulierung bereitzustellen, die durch eine gute Handhabbarkeit während des Herstellprozesses gekennzeichnet ist und dadurch die technische Herstellung in reproduzierbarer Art und Weise bei gleichbleibend hoher Qualität erlaubt.

15 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Vorstehend genannte Aufgaben werden durch die im Folgenden detailliert beschriebene Formulierung gelöst.

- Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I enthaltende Tablette, welche
- 20 eine Verbindung der Formel I, deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze und Glucuronide, und mindestens einen pharmakologisch akzeptablen Hilfsstoff enthält, wobei die Tablette mindestens ein Netzmittel enthält.

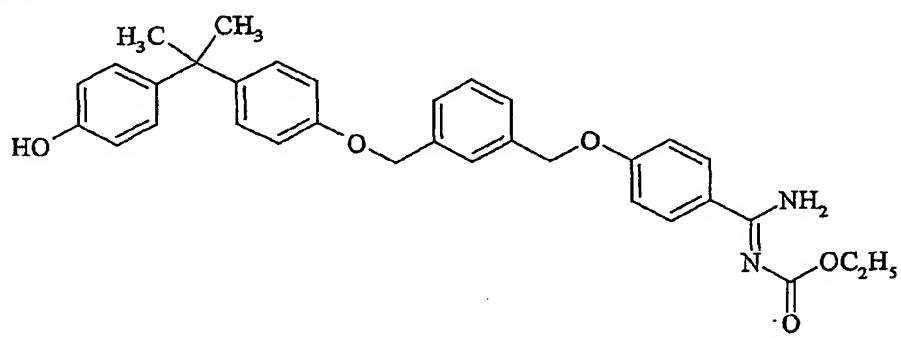
Ein weiterer Gegenstand ist die Verwendung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis

25 14 zur Herstellung eines Arzneimittels mit erhöhter Bioverfügbarkeit zur Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten, bei denen LTB₄ Antagonisten therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden können.

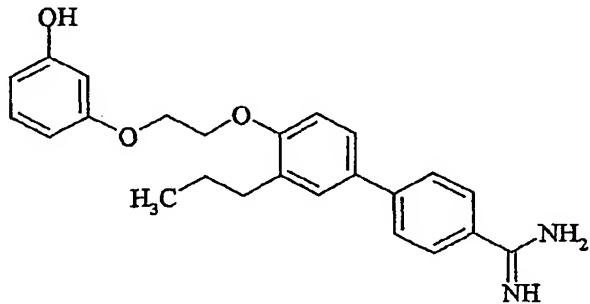
Der Wirkstoff der Formel I kann in der erfindungsgemäßen Formulierung in Form eines

30 physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes vorliegen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure,

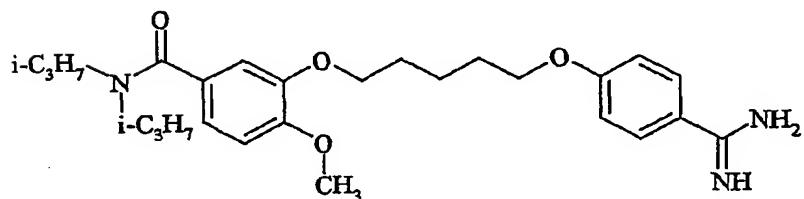
- Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Formel I ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat und Methansulfonat. Besonders
- 5 bevorzugt sind die Salze ausgewählt aus Hydrochlorid, Hydrobromid und Fumarat. Der Wirkstoff kann gegebenenfalls in Form eines Hydrats vorliegen. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Verbindung der Formel I allerdings in Form der freien Base und in der wasserfreien Form der Tablette zugesetzt.
- 10 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Formeln IA, IB und IC, insbesondere IA:



(IA)



(IB)

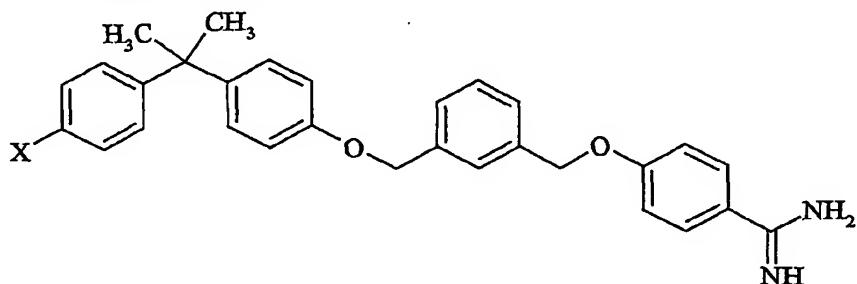


(IC)

Die Verbindungen der Formel I, worin R₁ von Wasserstoff verschieden ist, sind in der Regel Prodrugs, die *in-vivo* in die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff ist, umgewandelt werden.

5

Aus der Verbindung IA entsteht beispielsweise *in-vivo* die Verbindung der Formel IA1:



(IA1)

worin X OH, HSO₃-O- oder einen Kohlenhydratrest der Formel C₆H₁₁O₅-O- bedeutet.

10

Vorzugsweise wird der jeweilige Wirkstoff in kristalliner, unvermahlener Form oder gemahlener Form, insbesondere in strahlgemahlener Form eingesetzt, bei dem die Teilchengrößenverteilung innerhalb folgender Grenzen liegt: D₁₀ ≤ 3 µm, D₅₀ 3 bis 8 µm, D₉₀ ≤ 8 bis 30 µm. Bei den vorstehend genannten Zahlenangaben für D₁₀, D₅₀ und D₉₀ in µm

15 (Mikrometer) handelt es sich um die Teilchengrößenbereiche innerhalb derer eine Durchgangssumme, von 10 Volumen-%, 50 Volumen-% bzw. 90 Volumen-% der gemessenen Partikel (kumulative Volumenverteilung) erreicht wird. Diese Werte wurden mit dem Verfahren der Laserdiffraktometrie bestimmt, im vorliegenden Fall speziell unter Anwendung einer sogenannten Trockendispersierung bei 2 bar Dispersionsdruck sowie einer
20 Brennweite f = 500 mm, z.B. mit Hilfe eines Sympatec/RODOS Gerätes. Diese Methodik ist im Stand der Technik bekannt.

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf Salze der Verbindungen der Formel I Bezug genommen, wird dies durch die Bezeichnung I' kenntlich gemacht. Ein explizite Bezugnahme 25 auf die freie Base der Formel I erfolgt dagegen durch Verwendung der Bezeichnung I.

Bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tabletten ist die Verbindung der Formel I, insbesondere IA erfindungsgemäß zu 0,2 bis 80 Gew-%, bevorzugt 0,7 bis 40 Gew-%, besonders bevorzugt etwa 5 bis 38 Gew-% enthalten. Besonders bevorzugt liegt der Anteil der freien Base von I zwischen 6 und 36 Gew-% bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette.

5

Der Begriff „Netzmittel“ wie er vor und nachstehend benutzt wird steht für einen Hilfsstoff, welcher die Oberflächenspannung von Wasser oder anderer Flüssigkeiten herabsetzt, so dass diese in die Oberflächen der erfindungsgemäßen Tablette eindringen und sie unter Verdrängung der Luft durchtränken und benetzen können. Die als Netzmittel eingesetzten

- 10 Stoffe sind in der Regel grenzflächenaktive Tenside. Solche Tenside sind amphiphile (bifunktionelle) Verbindungen mit mindestens einem hydrophoben u. einem hydrophilen Molekülteil. Der hydrophobe Rest ist zumeist eine – möglichst lineare – Kohlenwasserstoff-Kette mit acht bis 22 Kohlenstoff-Atomen. Spezielle Tenside können auch (Dimethyl)-Siloxan-Ketten oder perfluorierte Kohlenwasserstoff-Ketten als hydrophoben Molekülteil haben. Der hydrophile Rest ist entweder eine negativ oder positiv geladene (hydratisierbare) oder eine neutrale polare Kopfgruppe. Unter den Tensiden sind anionische Tenside, insbesondere die langkettige Alkylsulfate, insbesondere Natrium Laurylsulfat und Alkylbenzolsulfonate bevorzugt.
- 15
- 20 Erfindungsgemäß liegt das Gewichtsverhältnis zwischen den in der Tablette enthaltenen Komponente Netzmittel zu Wirkstoff I in einem Bereich von etwa 1:200 bis etwa 1:5, vorzugsweise zwischen etwa 1:150 und etwa 1:10.

- Die erfindungsgemäße Arzneimittelformulierung enthält neben dem Wirkstoff ferner
- 25 wenigstens einen Hilfsstoff als Füllstoff/Trockenbindemittel.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kommt dabei Kohlenhydraten wie Laktose oder Mannose, insbesondere feinverteilte Laktose oder Zuckeralkoholen wie Mannitol, Sorbit oder Xylit, insbesondere Mannitol als Hilfsstoff eine besondere Bedeutung zu. Diese Hilfsstoffe
- 30 haben sich bei der erfindungsgemäßen Formulierung als besonders vorteilhaft erwiesen. Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft daher eine mindestens eine Verbindung der Formel I enthaltende Tablette, die neben dem Wirkstoff und dem Netzmittel

Laktose, insbesondere feinverteilte Laktose, besonders bevorzugt Laktosemonohydrat oder Mannitol als Hilfsstoff enthält.

Erfnungsgemäß liegt das Gewichtsverhältnis zwischen den in der Tablette enthaltenen

- 5 Komponenten Laktose oder Mannitol zu Wirkstoff I in einem Bereich von etwa 20:1 bis etwa 1:4. Vorzugsweise liegt das Verhältnis von Laktose zu I in einem Bereich von etwa 1,8:1 bis etwa 1:1,2, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 1,4:1 bis 1,6:1. Bevorzugt liegt der Gewichtsanteil der Laktose bezogen auf die Gesamtmasse der erfundungsgemäßen Tablette in einem Bereich von etwa 1 - 70 Gew-%, bevorzugt zwischen etwa 2 - 60 Gew-%.

10

Vorzugsweise liegt das Verhältnis von Mannitol zu I in einem Bereich von etwa 20:1 bis etwa 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 15:1 bis 3:1. Bevorzugt liegt der Gewichtsanteil von Mannitol bezogen auf die Gesamtmasse der erfundungsgemäßen Tablette in einem Bereich von etwa 20 - 90 Gew-%, bevorzugt zwischen etwa 40 - 75 Gew-%.

15

Die erfundungsgemäße Tablette kann neben Laktose, Netzmittel und Wirkstoff ferner weitere Hilfsstoffe bzw. Füllstoffe enthalten. Erfundungsgemäß bevorzugt können solche Verbindungen eingesetzt werden, die als Bindemittel fungieren können.

- 20 Der Begriff „Bindemittel“ steht vor- und nachstehend für solche Hilfsmittel, die geeignet sind, andere Komponenten miteinander abzubinden. Erfundungsgemäß bevorzugte Bindemittel sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
Pulvercellulose, mikrokristalline Cellulose, Sorbitol, Stärke, Polyvinylpyrrolidon (Povidon), Copolymerisaten von Vinylpyrrolidon mit anderen Vinylderivaten (Copovidone),
- 25 Cellulosederivate, insbesondere Methylhydroxypropylcellulose, z.B. Methocel A 15 LV, und Gemische dieser Verbindungen. Bevorzugt sind als Bindemittel Pulvercellulose, besonders mikrokristalline Cellulose und/oder Copovidone enthalten. Am meisten bevorzugt ist ein Gemisch aus mikrokristalliner Cellulose und einem Co-polymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, nämlich Copovidone VA 64, wobei das Verhältnis von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat etwa 3:2 (m/m) ist. In der Regel weist die erfundungsgemäße Tablette ein
- 30 Gewichtsverhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu Copovidone VA 64 von 20:1 bis 1:1, vorzugsweise 15:1 bis 2:1, insbesondere etwa 10:1 bis 3:1 auf. Aufgrund dieser besonders

bevorzugten Bindemittel-Kombination aus mikrokristalliner Cellulose und Copovidone werden Tabletten mit erhöhter Bioverfügbarkeit der Verbindungen der Formel I erhalten.

- Wird eines der vorstehend genannten Bindemittel der erfindungsgemäßen Formulierung zugesetzt, so beträgt das Gewichtsverhältnis von Laktose zu Bindemittel bevorzugt etwa 10:1 bis etwa 1:2, bevorzugt etwa 5:1 bis etwa 1:1, besonders bevorzugt etwa 4,5:1 bis 3,5:2.

- Wird eines der vorstehend genannten Bindemittel der erfindungsgemäßen Formulierung zugesetzt, so beträgt das Gewichtsverhältnis von Mannitol zu Bindemittel bevorzugt etwa 10:1 bis etwa 1:2, bevorzugt etwa 5:1 bis etwa 1:1, besonders bevorzugt etwa 3,5:1 bis 3,0:1.

Die erfindungsgemäße Tablette kann neben vorstehend genannten Bestandteilen ferner Zerfallsmittel enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können diese Zerfallsmittel gegebenenfalls auch als Sprengmittel bezeichnet werden. Diese sind erfindungsgemäß bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumstärkeglykolat, kreuzvernetztes Polyvinylpyrrolidone (Crospovidon), Croscarmellose Natriumsalz (Cellulose carboxymethylether Natriumsalz, quervernetzt), Natrium-carboxymethylcellulose (?), getrocknete Maisstärke und Gemische davon. Besonders bevorzugt gelangen im Rahmen der vorliegenden Erfindung Natriumstärkeglykolat, Crospovidon und, bevorzugt Crospovidon oder Croscarmellose Natriumsalz zur Anwendung. Werden vorstehend genannte Zerfallsmittel verwendet, liegt ihr Gewichtsanteil bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette bevorzugt in einem Bereich von etwa 0,5 - 10 Gew-%, besonders bevorzugt bei etwa 1,5 – 7,5 Gew-%.

25

Die erfindungsgemäße Tablette kann als weitere Bestandteile ferner Fließ- bzw. Fließregulierungsmittel sowie Schmiermittel enthalten. Hierzu kommen im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise in Betracht Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure, Natrium-Stearylfumarat, Magnesiumstearat und Glyceroltribehenat. Erfindungsgemäß bevorzugt wird Magnesiumstearat verwendet. Werden vorstehend genannte Fließ- bzw. Fließregulierungsmittel bzw. Schmiermittel verwendet, liegt ihr Gewichtsanteil bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette bevorzugt in einem Bereich von etwa 0,1 -

10 Gew-%, bevorzugt bei etwa 0,5 – 5 Gew-%, besonders bevorzugt zwischen 0,6 und 1,5 Gew-%.

Weiterhin kann die erfindungsgemäße Tablette einen oder mehrere synthetische oder
5 natürliche, pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe enthalten, vorzugsweise Indigo carmine.
Werden vorstehend genannte Farbstoffe verwendet liegt ihr Gewichtsanteil bezogen auf die
Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette bei 0,01 bis 0,5 Gew-%.

Besonders bevorzugt ist eine Tablette, welche im wesentlichen aus folgenden Bestandteilen
10 besteht:

- einer Verbindung der Formel I, vorzugsweise 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%,
insbesondere 6 Gew.- % bis 45 Gew.-% einer Verbindung der Formel IA;
- mikrokristalliner Cellulose, vorzugsweise 0,5 Gew.-% bis 25 Gew.-%,
insbesondere 5 Gew.-% bis 20 Gew.-% mikrokristalliner Cellulose;
- Laktose, vorzugsweise 15 Gew.-% bis 80 Gew.-%, insbesondere 20 Gew.-% bis
75 Gew.-% Laktose; oder
Mannitol, vorzugsweise 20 Gew.-% bis 90 Gew.-%, insbesondere 40 Gew.-% bis
75 Gew.-% Mannitol;
- gegebenenfalls einem Co-polymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat,
vorzugsweise 0,2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,5 Gew.-% bis 2,5 Gew.-% Copovidone V64,
- Natriumlaurylsulfat, vorzugsweise 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere
0,06 Gew.-% bis 7 Gew.-% Natriumlaurylsulfat;
- kreuzvernetztem Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise 0,4 Gew.-% bis 8 Gew.-%,
insbesondere 0,8 Gew.-% bis 6 Gew.-%; oder quervernetztes Cellulose
Carboxymethylether Natriumsalz, insbesondere Croscarmellose Natriumsalz;
- Magnesiumstearat, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,5
Gew.-% bis 1,5 Gew.-% Magnesiumstearat; und
- gegebenenfalls einem Farbstoff.

30

Die erfindungsgemäße Tablette kann durch direktes Mischen und Verpressen der Bestandteile
oder durch Granulieren und Verpressen hergestellt werden. Zur Herstellung der

erfindungsgemäßen Tablette kann beispielsweise wie nachfolgend beschrieben vorgegangen werden.

Der Wirkstoff der Formel I, das Netzmittel und gegebenenfalls ein Co-polymerisat von

- 5 Vinylpyrrolidon und Vinylacetat als Bindemittel werden in Wasser gelöst bzw. suspendiert, mit den Hilfsstoffen, insbesondere Laktose Monohydrat und gegebenenfalls mikrokristalliner Cellulose als weiterem Bindemittel granuliert, gesiebt und anschließend getrocknet. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls mit dem Fließmittel, insbesondere Magnesiumstearat gemischt und gesiebt. Anschließend wird gegebenenfalls ein Sprengmittel, insbesondere 10 Crospovidone zugesetzt. Das so erhaltene Wirkstoff-Hilfstoffgemisch wird anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse zu den erfindungsgemäßen Tabletten verpresst.

Die Presskräfte, die benötigt werden, Tabletten der geeigneten Bruchfestigkeiten und damit der gewünschten Zerfallszeiten herzustellen, sind von den Formen und Größen der

- 15 verwendeten Stempelwerkzeugen abhängig. Vorzugsweise ist Presskraft in einem Bereich von 2 - 20 kN,. Höhere Presskräfte können zu Tabletten mit verlangsamter Wirkstoff-Freisetzung führen. Niedrigere Presskräfte können zu mechanisch instabilen Tabletten führen. Die Tablettenkerne können unterschiedliche Formate aufweisen, bevorzugt sind runde biplane oder bikonvexe und ovale oder oblong Formen.

20

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration erfindungsgemäßer Formulierungen. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Beispiel 1:

Bestandteile
(01) Verbindung IA, strahlgemahlen
(02) Cellulose mikrokristallin
(03) Laktose
(04) Copovidon VA 64
(05) Natriumlaurylsulfat
(06) Wasser
(07) Crospovidon
(08) Magnesiumstearat

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
22,500	
114,560	
3,750	
0,750	
	39,000
6,750	
1,690	
225,000	39,000

Herstellung (Variante 1)

1 Ansatz = 2992,5 g = 13.300 Tabletten

5 1. **Vormischung**

In einem geeigneten Intensivmischer, z.B. Diosna P10, werden 997,500 g strahlgemahlene Verbindung der Formel IA, 299,250 g mikrokristalline Cellulose und 1523,648 g Laktose Monohydrat 3 Minuten gemischt.

10 2. **Granulierflüssigkeit**

In einem geeigneten Gefäß werden 518,700 g Wasser vorgelegt. Mit einem geeigneten Rührer werden 49,875 g Copovidon VA 64 langsam eingerührt. Nachdem das Polividon VA 64 sich gelöst hat, werden 9,975 g Natriumlaurylsulfat eingerührt.

15 3. **Granulat**

Die Vormischung 1. wird nach Zugabe der Granulierflüssigkeit 2. mit Hilfe eines Flüssigkeitstrichters feucht gemischt und in einem Intensivmischer granuliert.

Feuchtsieben

20 Das so hergestellte feuchte Granulat wird mit einer geeigneten Siebmaschine, z.B Erweka AR401 bei einer Maschenweite von 1,6 mm feuchtgesiebt.

Trocknen

In einem geeigneten Trockenschrank, z.B. einem WTB Binder, wird das Granulat bei einer Schichtdicke von etwa 1 cm bei einer Temperatur von 50 °C 10 Stunden getrocknet.

5. Trockensieben

Mit einer geeigneten Siebmaschine, z.B Erweka AR401 wird das getrocknete Granulat bei einer Maschenweite von 0,8 mm trockengesiebt.

4. Endmischung

- 10 In einem geeigneten Gefäß mit einem geeigneten Mischer, z.B. Röhradmixer Rm 100 werden 2880,248 g des gesiebten Granulats 3. bei 30 Upm 89,775 g Crospovidon zugeben und 10 Minuten homogen gemischt. Anschließend werden der Mischung 22,477 g Magnesiumstearat zugeben und 5 Minuten homogen gemischt.

15 5. Tablettierung

Auf einer geeigneten Tablettenpresse, z.B. EK 0 (Presswerkzeug: 9 mm mit Wölbungsradius 13,5 mm und Facette), werden bei einer Pressgeschwindigkeit von 25 St./Min. 2992,500 g der Endmischung 4. zu Tabletten von jeweils 225 mg verpresst.

- 20 Die so erhaltenen Tabletten weisen folgende Eigenschaften auf:

Gewicht	225 mg
Durchmesser	9 mm
Höhe	etwa 3,6 mm
Bruchfestigkeit	100 N. (n = 10 St)
Zerfall	≤ 8 Minuten
Friabilität - Abrieb	< 0,5 %

Beispiel 2:

- Bestandteile**
- (01) Verbindung IA, strahlgemahlen
 - (02) Cellulose mikrokristallin
 - (03) Laktose fein
 - (04) Copovidon VA 64
 - (05) Natriumlaurylsulfat
 - (06) Wasser
 - (07) Crospovidon
 - (08) Magnesiumstearat

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
22,500	
114,560	
3,750	
7,500	
	39,000
6,750	
1,740	
231,800	39,000

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare
5 physikalische Daten auf.

Beispiel 3:

- Bestandteile**
- (01) Verbindung IA, strahlgemahlen
 - (02) Cellulose mikrokristallin
 - (03) Laktose fein
 - (04) Methocel A 15 LV
 - (05) Natriumlaurylsulfat
 - (06) Wasser
 - (07) Crospovidon
 - (08) Magnesiumstearat

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
68,250	
68,250	
3,750	
0,750	
	39,000
6,750	
2,250	
225,000	39,000

10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare
physikalische Daten auf, aber eine niedrigere Härte und eine langsamere Auflösung auf.

Beispiel 4:

- Bestandteile**
- (01) Verbindung IB, strahlgemahlen
 - (02) Cellulose mikrokristallin
 - (03) Laktose fein
 - (04) Copovidon VA 64
 - (05) Natriumlaurylsulfat
 - (06) Wasser
 - (07) Crospovidon
 - (08) Magnesiumstearat

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
22,500	
114,560	
3,750	
0,750	
	39,000
6,750	
1,690	
225,000	39,000

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare
5 physikalische Daten auf.

Beispiel 5:

- Bestandteile**
- (01) Verbindung IC, strahlgemahlen
 - (02) Cellulose mikrokristallin
 - (03) Laktose fein
 - (04) Copovidon VA 64
 - (05) Natriumlaurylsulfat
 - (06) Wasser
 - (07) Crospovidon
 - (08) Magnesiumstearat

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
22,500	
114,560	
3,750	
0,750	
	39,000
6,750	
1,690	
225,000	39,000

10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare
physikalische Daten auf.

Beispiel 6

- Bestandteile**
- (01) Verbindung IA, strahlgemahlen
 - (02) Cellulose mikrokristallin
 - (03) Laktose
 - (04) Copovidon VA 64
 - (05) Natriumlaurylsulfat
 - (06) Wasser
 - (07) Crospovidon
 - (08) Magnesiumstearat

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
22,500	
114,560	
3,750	
0,750	
	39,000
6,750	
1,690	
225,000	39,000

Herstellung (Variante 2)

5

1. Vormischung

In einem geeigneten Eintopfgranulierer, z.B. Zanchetta Roto P 50, werden 4,6500 kg strahlgemahlene Verbindung der Formel IA, 1,3950 kg mikrokristalline Cellulose, 7,1028 kg Laktose und 0,4185 kg Crospovidon 3 Minuten gemischt.

10

2. Granulierflüssigkeit

In einem geeigneten Gefäß werden 2,1762 kg Wasser (entspricht 90% der Menge von Verfahren 1) vorgelegt. Mit einem geeigneten Rührer werden 0,2325 kg Copovidon VA 64 langsam eingerührt. Nachdem das Polividon VA 64 sich gelöst hat, werden 0,0465 kg

15 Natriumlaurylsulfat eingerührt.

3. Granulat

Die Vormischung 1. wird nach Zugabe der Granulierflüssigkeit feucht gemischt und in einem Eintopfgranulierer granuliert.

20

Trocknen

Das Granulat wird in einem Eintopfgranulierer bei einer Temperatur von 49°C 50 Minuten getrocknet.

Trockensieben

Mit einer geeigneten Siebmaschine, z.B. Comil 197 S, wird das getrocknete Granulat bei einer Siebgröße von RS 2007 trockengesiebt.

5 4. Endmischung

In einem geeigneten Freifallmischer, z.B. Servolift Kubus 60 l, werden 13,8453 kg des gesiebten Granulats 3. und 0,1047 kg Magnesiumstearat bei 10 Upm 5 Minuten homogen gemischt.

10 5. Tablettierung

Auf einer geeigneten Tablettenpresse, z.B. Fette P 1200 (Presswerkzeug: 9 mm mit Wölbungsradius 13,5 mm und Facette), werden bei einer Pressgeschwindigkeit von 100.000 St./h 13,9500 kg der Endmischung 4. zu Tabletten von jeweils 225 mg verpresst.

15

Beispiel 7

- | Bestandteile | |
|------------------------------------|--|
| (01) Verbindung IA, strahlgemahlen | |
| (02) Cellulose mikrokristallin | |
| (03) Mannitol | |
| (04) Croscarmellose Natrium | |
| (05) Natriumlaurylsulfat | |
| (06) Indigo Carmin (11-14 %) | |
| (07) Magnesiumstearat | |

mg/Tablette
5,000
15,000
52,250
1,500
0,050
0,075
1,125
75,000

- Die direkte Verpressung umfasst die Herstellung einer Vormischung der Bestandteile (01), (05), (06) und eines Teiles von (03) mit einem Diosna® Intensivmischer. Die Vormischung wird gesiebt und mit den Bestandteilen (02), (04) und dem restlichen (03) in einem Turbula® Freifallmischer gemischt. Nach erneutem Sieben wird der Bestandteil (07) hinzugefügt. Ein entsprechendes Ablaufschema ist in Figure 2 zu sehen.

Bikonvexe, 6 mm dicke Tabletten mit abgerundeten Kanten enthaltend 5 mg der Verbindung der Formel IA bei einem Gesamtgewicht von 75 mg werden gepresst

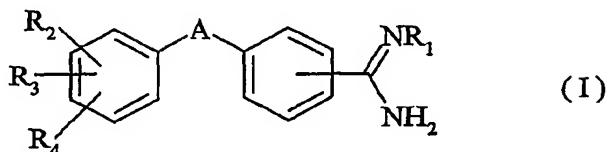
5 **Beispiel 8**

- Die erfindungsgemäßen Tabletten der Beispiele 1 bis 3 werden gesunden, männlichen Probanden oral als Einmalgabe verabreicht. Die Plasmakonzentration des jeweiligen Wirkstoffes wird in zeitlichen Abständen bestimmt. Die so erhaltenen Mittelwerts-Daten sind
- 10 10 in Figur 1 graphisch dargestellt. In Fig. 1 ist die Konzentration in ng/ml des aus der Verbindung der Formel IA *in-vivo* erzeugten Glykosids der Verbindung der Formel IA1 im Blutplasma gegen die Zeit in Stunden aufgetragen. Demnach erhält man die höchsten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma mit der Tablette gemäß Beispiel 1.
- 15 15 Die in Fig. 1 verwendeten Symbole weisen folgende Bedeutungen auf:

- : Tablette des Beispiels 1
- △—: Tablette des Beispiels 2
- : Tablette des Beispiels 3

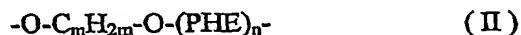
Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung in Form einer Tablette enthaltend einen LTB₄ Antagonisten
5 der Formel I,



wobei

A eine Gruppe der Formel



10 bedeutet, worin

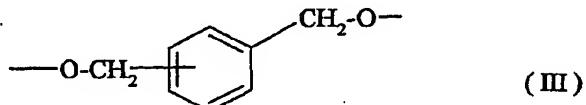
m eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist,

n 0 oder 1 ist,

PHE für eine gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁-C₆ Alkylgruppen substituierte 1,4-Phenylengruppe steht;

15 oder

A eine Gruppe der Formel



bedeutet,

R₁ H, OH, CN, COR₁₀, COOR₁₀ oder CHO bedeutet;

20 R₂ H, Br, Cl, F, CF₃, CHF₂, OH, HSO₃-O-, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₅-C₇-Cycloalkyl, CONR₈R₉, Aryl, O-Aryl, CH₂-Aryl, CR₅R₆-Aryl, oder C(CH₃)₂-R₇ bedeutet,

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, OH, Cl oder F bedeutet,

R₄ H oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet;

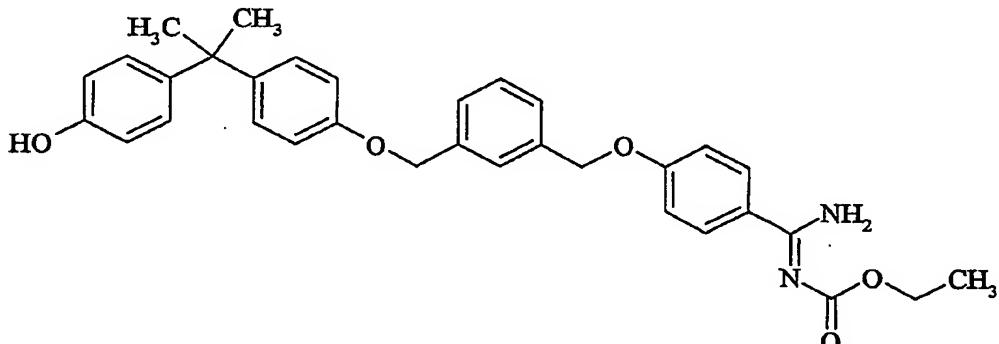
25 R₅ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH, COOH oder COO(C₁-C₄-Alkyl) bedeutet;

R₆ H, C₁-C₄-Alkyl oder CF₃ bedeutet;

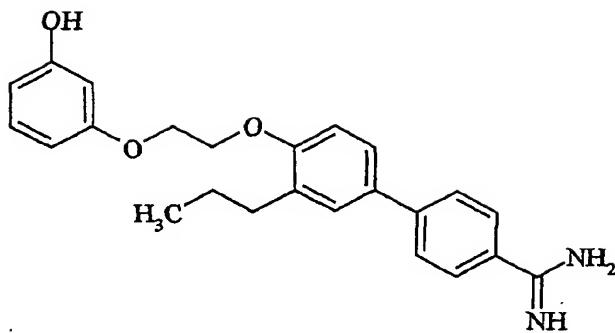
R₇ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄-Alkyl), CONR₈R₉ oder CH₂NR₈R₉ bedeutet;

- R₈ H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆-alkyl), COR₁₀, COOR₁₀, CHO,
CONH₂, CONHR₁₀, SO₂-(C₁-C₆-alkyl), SO₂-Phenyl, wobei die Phenyl Gruppe
ein- oder zweifach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH und/oder C₁-C₄-Alkoxy
substituiert sein kann, bedeutet;
- 5 R₉ H oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet; oder
R₈ und R₉ zusammengenommen eine C₄-C₆-Alkylene Gruppe bedeuten;
- R₁₀ C₁-C₆-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl or Heteroaryl-(C₁-
C₆-alkyl) bedeutet
wobei die in den Resten R₂ und R₁₀ aufgeführten Arylgruppen für Phenyl oder Naphthyl
10 stehen, die Heteroaryl Gruppen für Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Furanyl, Thienyl, Pyridin
oder Pyrimidin stehen und jeweils ein- oder mehrfach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl,
OH, HSO₃-O- oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
sowie deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze und Glykoside und O-
Sulfate;
- 15 und mindestens einen pharmakologisch akzeptablen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet,
dass die Tablette mindestens ein Netzmittel enthält.

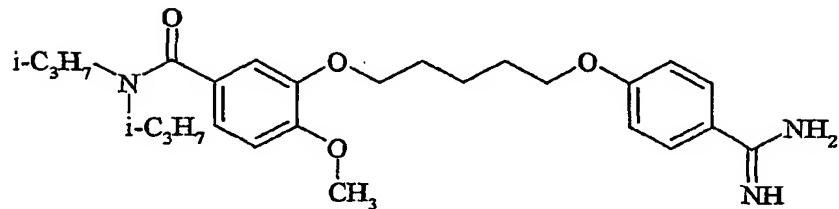
2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der LTB₄ Antagonist eine
Verbindung ausgewählt aus den Formeln IA, IB und IC ist:



20



(IB)



(IC)

5 ist.

3. Tablette nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Netzmittel ein anionischer grenzflächenaktiver Stoff ist.

- 10 4. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Netzmittel Natriumlaurylsulfat ist.

5. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Hilfsstoff Laktose oder Mannitol enthält.

- 15 6. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich mindestens ein Trockenbindemittel, mindestens ein Schmiermittel, mindestens ein Zerfallsmittel und/oder mindestens ein Trennmittel und gegebenenfalls einen Farbstoff enthält.

- 20 7. Tablette nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Trockenbindemittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pulvercellulose, mikrokristalliner

Cellulose, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Co-polymerisaten von Vinylpyrrolidon mit anderen Vinylderivaten, Cellulosederivaten und Gemischen dieser Verbindungen.

8. Tablette nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Trockenbindemittel
5 mikrokristalliner Cellulose oder ein Gemisch aus mikrokristalliner Cellulose und einem Co-polymerisat von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat ist.
9. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,2 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 0,7 bis 40 Gew.-% einer Verbindung der Formel I enthält.
10
10. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen dem Netzmittel und dem Wirkstoff der Formel I in einem Bereich von etwa 1 : 200 bis etwa 1 : 5, vorzugsweise zwischen etwa 1 : 150 bis etwa 1 : 10 beträgt.
15
11. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Laktose oder Mannitol und dem Wirkstoff der Formel I im Bereich von etwa 20 : 1 bis etwa 1 : 4, bevorzugt etwa 12 : 1 bis etwa 1 : 1,2 liegt.
20
12. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Laktose und dem Wirkstoff der Formel I im Bereich von etwa 4 : 1 bis etwa 1 : 4, bevorzugt etwa 1,8 : 1 bis etwa 1 : 1,2 liegt.
25
13. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Mannitol und dem Wirkstoff der Formel I in einem Bereich von etwa 20:1 bis etwa 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 15:1 bis 3:1.
30
14. Tablette nach einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil des Zerfallsmittels bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette in einem Bereich von etwa 0,5 bis 10 Gew.-% liegt.

15. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil der Fließ-, Schmier- und Trennmittels bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette in einem Bereich von etwa 0,1 bis 5 Gew.-% liegt.
- 5 16. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen aus folgenden Bestandteilen besteht:
 - einer Verbindung der Formel I;
 - mikrokristalliner Cellulose;
 - Laktose oder Mannitol;
 - 10 • gegebenenfalls einem Co-polymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat;
 - Natriumlaurylsulfat;
 - kreuzvernetztem Polyvinylpyrrolidon oder ein quervernetztes Cellulosecarboxymethylether Natriumsalz, insbesondere Croscarmellose Natriumsalz;
 - 15 • Magnesiumstearat; und
 - gegebenenfalls einem pharmazeutisch akzeptablen Farbstoff.
17. Verfahren zur Herstellung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur.
 - (a) Mischen einer Verbindung der Formel I mit einem Netzmittel und
20 gegebenenfalls weiteren pharmakologisch akzeptablen Hilfsstoffen
gegebenenfalls in Gegenwart eines flüchtigen Verdünnungsmittels;
 - (b) Sieben des erhaltenen Gemisches;
 - (c) gegebenenfalls Zusatz eines Schmiermittels, und
 - (d) Pressen mit einer geeigneten Tablettenpresse.
- 25 18. Verwendung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten, bei denen LT_B₄ Antagonisten therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden können.
- 30 19. Verwendung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Arthritis, Asthma, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Alzheimer Krankheit,

Schock, Reperfusions Schäden /Ischaemie, Cystischer Fibrose, Atherosklerose und
Multipler Sklerose.

Konzentration

[ng/ml]

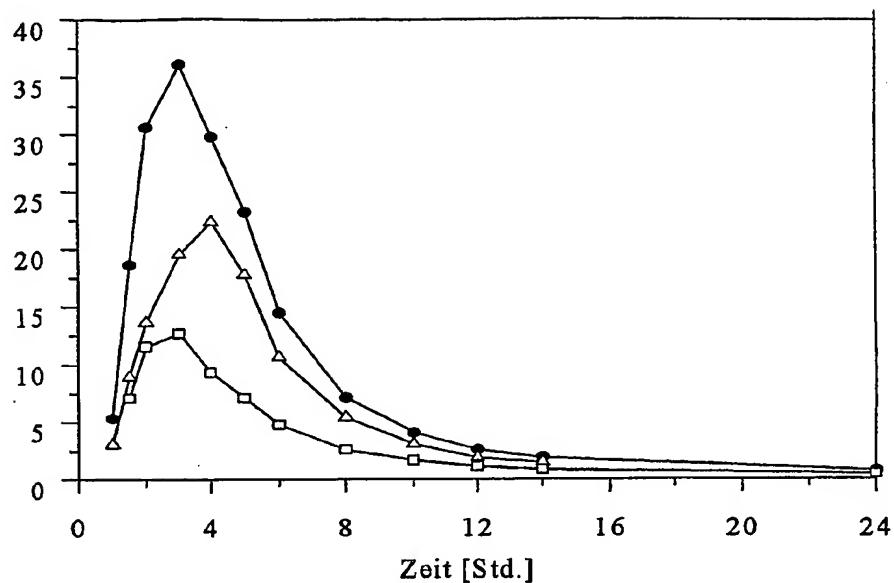


Fig. 1

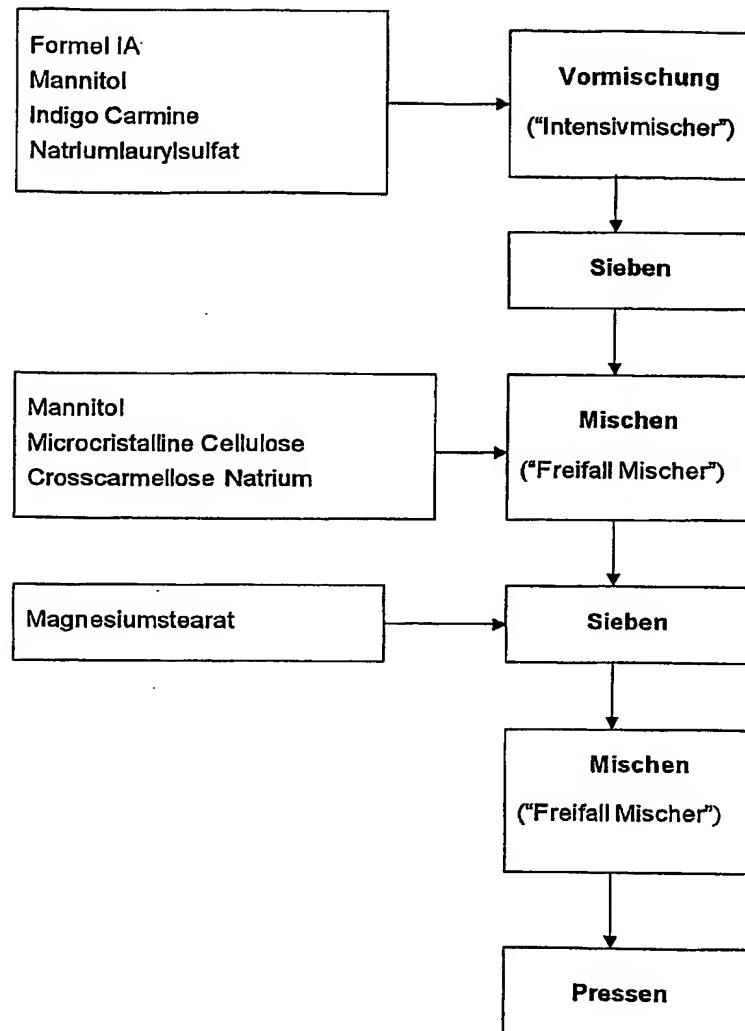


Fig. 2